20

OSSERVAZIONI

intorno ad un caso di Micosi fungoide

PEL DOTT. G. B. FIOCCO

Primario Dermosifilopata dell'Ospedale Civile di Venezia

Libero docente di Dermosifilopatia

Estratto dal Periodico la *Rivista Veneta di Scienze Mediche*

Anno XXII - Fasc. VII. - 15 Aprile 1905

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
-7 DEC 07
LIBRARY

VENEZIA

TIPOGRAFIA SOCIETÀ DI M. S. FRA COMPOSITORI TIPOGRAFI

1905

Un nuovo caso di Micosi fungoide, che ho avuto l'opportunità di poter seguire nei suoi ultimi periodi, fino alla morte, i risultati del reperto anatomo-patologico nonchè le eseguite ricerche ematologiche ed istologiche, mi risospingono a trattare di questa importante dermatosi intorno alla quale già fino dal 1902 pubblicai: « *Ricerche cliniche, anatomo patologiche e sperimentali intorno alla micosi fungoide* ». In quel lavoro descrissi quattro nuovi casi della malattia con un reperto anatomo patologico di uno di questi ammalati morto nella clinica Dermopatica di Padova, assieme al reperto anatomo-patologico di un altro caso che era stato oggetto di speciale studio del mio maestro, il prof. Achille Breda.

Non credo ozioso ritornare sopra questo argomento perchè oggi più che mai si và accalorando la disputa intorno alla genesi di questa malattia assai rara, di cui abbastanza recentemente Hallopeau e Leredde, i due AA. i quali specialmente si interessarono di questa dermatosi, parlando del quadro d'insieme della malattia così scrissero: « Noi abbiamo cercato di dare un quadro » d'insieme della Micosi fungoide, ma questo di necessità è ancora » incompleto e noi non sappiamo se non sia destinato a rimaner » sempre tale, poichè ogni nuova osservazione ci presenta delle » particolarità individuali ».

L' ammalata, una certa Andrioni Lucia. vecchia contadina del Basso Polesine, di 68 anni, soffriva da tempo lunghissimo di prurito (l' ammalata afferma che fino dall' infanzia presentava cute brunastra, secca, pruriginosa), prurito localizzato al lato estensorio degli arti, agli inguini, ascelle e collo. A quanto pare in queste regioni la cute era ispessita, rosso-bruna, secca (lichenificazione da prurito dei Francesi ?).

Da sei anni nei punti maggiormente colpiti da prurito comparve una dermatosi a tipo eczematoso, dapprima limitata, che si diffuse, poi per focolai successivi a tipo di eczema a dischi, al tronco ed al collo. Il comparire di questa forma si accompagnò a malessere generale, insonnia, prurito intollerabile e crisi di sudore.

Di queste espulsioni, quando io vidi l' ammalata nel settembre 1903, si notavano ancora tracce evidenti sotto forma di aree di cute pigmentata, specialmente marcata al dorso posteriormente. Curata con pomata all' Ittiolo, questa forma, dopo qualche mese di permanenza, scomparve completamente, lasciando la paziente in in uno stato di benessere relativo e mite prurito ai soliti punti prima colpiti.

Verso l' agosto 1902 l' eczema ricomparve col solito tipo, a dischi, ma poi tutta la cute ammalò all' infuori, di quella del capo delle mani e dei piedi. Si notò arrossamento, aumento di calore, ispessimento e desquamazione abbondante. Le squame in alcuni punti erano semplicemente pitiriasiche, in altri piuttosto larghe, grigio-giallastre; al ventre, nei punti ove esistevano dischi di eczema, si presentarono degli infiltrati pastosi i quali in alcuni punti, a detta del medico curante, avevano l' aspetto di tumori pianeggianti, ricoperti da sottile crosta giallastra. Il prurito era intensissimo, specie alla notte, e si accompagnava a crisi di sudore; l' ammalata godeva però di discreta salute.

Questi infiltrati assieme allo stato desquamativo della cute, andarono lentamente scomparendo fino a che, circa dopo quattro mesi, l' ammalata si ritenne guarita. La cute però non riprese più l' aspetto normale, si mantenne di colore rosso terreo ed era facilmente desquamante.

Nel luglio 1903 ricomparvero gli infiltrati in sedi però diverse dalle prime colpite.

Settembre 1903 — Donna d' aspetto sofferente con cute di

colore terreo, pallida, scarso pannicolo adiposo; masse muscolari floscie, poco sviluppate; mucose visibili pallide, senza alcuna alterazione all' infuori di uno stato eritematoso della lingua. Il cuoio capelluto presentava uno stato seborroico diffuso e molti capelli erano caduti. *Collo*, cute con tipo di lichenificazione da prurito, sopra tutta la regione posteriore. *Tronco*, una ventina di tumori tipici, micosici, pianeggianti, di grandezza varia da una nocciola ad un piccolo mandarino si sollevano sopra aree di cute eritemato-squamosa. Framezzo a queste, delle aree di cute pigmentata rosso-bruna, pitiriasica, ultimi residui dei tumori e delle efflorescenze eczematoidi che avevano preceduto. *Braccia*, al lato interno speciamente, dieci a destra, otto a sinistra, tumori grandi come una nocciola od una noce, di colore rosso cupo, ricoperti di squame pitiriasiche, s'innalzano sopra cute uniformemente infiltrata rossa, squamosa. Questi tumori a differenza di quelli prima descritti sono fortemente ombellicati. *Coscie*, alla radice, subito sotto il triangolo dello Scarpa, per ogni lato, quattro tumoretti ombellicati più peduncolati dei precedenti. Cute uniformemente infiltrata, rosso vinosa, con una diecina di aree seborroiche eczematose, ovoidali, grandi quanto un pezzo da cinque lire. *Gambe*, null' altro che leggero sviluppo di varici.

Ghiandole linfatiche. Tutte le superficiali sono ingrossate; le più piccole come un fagiuolo, le più grosse come un ovo di piccione. Qualche ghiandola ingrossata la si palpa pure alla regione iliaca interna. Ghiandole indolenti, sia spontaneamente che alla palpazione, leggermente pastose al tatto. *Polmone*, normale. *Cuore*, all' ascoltazione, al focolaio mitralico si sorprende un doppio soffio manifesto specialmente al secondo tono (l'ammalata da due anni si cura per fenomeni cardiaci i quali le procurano talora senso di dispnea specialmente alla notte). *Fegato*, ingrossato deborda di quattro dita dall' arco costale. *Milza*, contenuta nei limiti normali. *Stomaco*, *Intestini*, normali nella loro funzione. *Vescica*, *Reni*, nessun disturbo: l'orina non contiene albumina, dà però una evidente reazione col reattivo di Tanret. Manca il glucosio.

Venne praticato l' esame del sangue, ma sopra questo reperto ritornerò in appresso.

*
* *

La diagnosi di *micosi fungoide* si imponeva facilmente e pel momento venne iniziata una cura di iniezioni di acido arsenioso, durante la quale l'ammalata, nel corso di tre mesi vide scomparire per un certo tempo i tumori. In appresso però lo stato eczematoide si ripresentò e comparvero ancora tumori presso a poco nelle regioni prima indicate; nuovi se ne formarono anche alle regioni ascellari, alla nuca e questi ultimi, per la presenza dei peli che stiravano in basso il tessuto neoformato, avevano tipo leggermente papillomatoso. In questo momento praticai l'escisione di un tumoretto al braccio destro e di uno al dorso e ripetei l'esame del sangue.

Per un mese circa l'eruzione si mantenne stazionaria, poi lentamente progredì ed al tronco alcune delle masse del tumore raggiunsero il volume di grossa arancia, ulcerarono superficialmente.

Nell'agosto 1904 esisteva tanto l'eczematizzazione quanto tumori. In quel periodo le condizioni cardiache della paziente improvvisamente si aggravarono; non si rilevarono lesionii speciali agli organi interni; solo il fegato debordava più di prima e presentava bordo rotondeggiante. Venne ripetuto l'esame del sangue. Una bronco-polmonite fu l'ultimo episodio della malattia.

Autopsia. — Cadavere discretamente conservato. Cute-giallo terrea, scarso pannicolo adiposo; masse muscolari flacide. Le lesioni eczematose così evidenti in vita, sono ora poco visibili e sono rappresentate da aree rosso-brune ricoperte di squame e di piccole croste: i tumori si sono fatti più flacidi e non mostrano alcuna aderenza con gli strati muscolari e colle fascie sottostanti. Sopra di questi non esistono vere ulcerazioni, ma solo delle erosioni superficiali nei maggiori; la superficie in tal caso è ricoperta di croste giallo-brune, mentre quelli non ulcerati hanno solo una squama pitiriasica e delle crosticine giallastre. Il numero totale dei tumori è di 54; prevalgono al tronco, braccia, coscie; la grandezza loro varia da un fagiolo ad un grosso mandarino.

Tonsille — Leggermente ingrossate, grigio-gialle. *Lingua* normale, come pure l'epiglottide e la laringe. *Polmoni*, leggero versamento pleurico bilaterale di liquido sieroso leggermente co.pu-

scolato. Polmone destro poco areato all' apice: il resto in istadio di epatizzazione grigio-rossa. Polmone sinistro atelettasico in gran parte con fatti di ipostasi. *Cuore, pericardio,* leggero versamonto (circa 300 c. c. [3]) di liquido siero citrino. Retrazione della valvola mitralica; muscoli papillari duri; numerose placche di ateroma aortico; muscolo cardiaco flaccido, rosso-bruno, sottile, senza speciali alterazioni. *Ghiandole mediastiniche,* si nota leggero ingrossamento. *Fegato,* assai ingrossato, del peso di 1460 grammi. Glissoniana leggermente ispessita: l' organo al taglio presenta aree gialle ed altre rosso-brune che ricordano alquanto il fegato noce moscata: Segni manifesti di degenerazione grassa dell' organo, nessun nodo. *Milza,* leggermente ingrossata, capsula ispessita: polpa poco fluente brunastra: in questa spiccano i follicoli bianchi come dei grani di sagù: nessun nodo. *Reni,* grossi congesti, con manifesta degenerazione grassa, senza alcun nodo apparente. *Capsule soprarenali,* quattro volte il volume normale, giallo-brune, con emorragie parenchimali. *Pancreas,* normale. *Stomaco,* normale. *Intestino,* leggero catarro, sembrano ingrossate alquanto le placche del Peyer. *Ghiandole retro peritoneali,* leggermente aumentate di volume. *Organi genito-urinari,* normali. *Ghiandole linfatiche periferiche,* tutte ingrossate; di consistenza pastosa, grigiastre al taglio. *Midollo osseo,* alla regione costale non si ottiene che scarso materiale giallo rosso. Ossa lunghe, midollo di colore grigio roseo, e giallo-roseo per punti. *Cervello-Midollo spinale,* nulla di anormale macroscopicamente.

Vennero raccolti pezzi dei diversi organi e fissati in varii liquidi a scopo di ricerche istologiche e batteriche. Col materiale tolto dal midollo delle ossa lunghe tentai delle culture in agar e gelatina: il risultato di queste ricerche fu negativo. Non tentai ricerche batteriologiche dagli altri organi interni, perchè è troppo noto che, subito dopo la morte, questi vengono invasi da una abbondante flora batterica la quale deriva dall' intestino.

Per quattro volte praticai l' esame del sangue dal settembre 1903 all' ogosto 1904, ed i risultati, che hanno uno speciale importanza nello studio della malattia, li ho raccolti in una tabella generale (v. sotto) dalla quale risulta che il numero delle emazie si mantenne entro i limiti normali e che nel rapporto leucocitario era alquanto alterato soltanto il numero dei linfociti. *Due volte ho ese-*

guite ricerche sul plasma nel senso di ricercare il potere leucolitico di questo e quello emolitico. *Il siero* non si dimostrò mai emolitico, ma mentre conservava bene i globuli rossi, quelli bianchi specie i polinucleati ed i grandi monucleati (pel metodo seguito in questi esami mi riferisco a quanto scrissi nel lavoro precedente) venivano distrutti con grande facilità cosicchè erano completamente scomparsi dopo 18 ore: I linfociti invece e le cellule eosinofile si mantenevano ancora dopo 48 ore. Esisteva quindi anche in questo caso un manifesto potere leucolitico nel sangue di questa Micosica.

Esame istologico

Cute d' aspetto normale (dal cadavere) — leggera parachera-tosi in alcuni punti; a questi corrisponde una accantosi più o meno sviluppata ed atrofia dello strato granuloso. Non ho mai potuto osservare quegli spazi a tipo vescicolare (nidi cellulari) descritti dal Leredde, entro ai quali si troverebbero dei linfociti e dei polinucleari in numero diverso. Discreto edema epidermico e qui e colà, nuclei di degenerazione a pallone delle cellule malpigniane; lo strato basale normale, non presenta fibrillazione; cariocinesi in discreto numero, qualche spirale del Herxheimer. — Papille: edema discreto. Vasi sanguigni con endotellio assai visibile ad elementi ipertrofici: all' infuori di qualche leucocita (leucocita polinucleato) e di alcune cellule connettivali ipertrofiche null'altro si osserva. Nello stato reticolare si osservano due fatti; 1.° Una infiltrazione a carattere infiammatorio banale perivasale, in molti punti, specialmente lungo i vasi che decorrono orizzontalmente. 2.° Fra questi si osservano dei piccoli nuclei ovoidali, piriformi ecc. i quali meritano di essere specialmente ricordati: Hanno questi limiti assai precisi in genere; Cercando le lesioni più iniziali si nota dapprima un rilevante edema perivasale (periteliale): entro a questo spazio si raccoglie qualche leucocita polinucleato ed alcuni elementi i quali rassomigliano ai linfociti. I connettivi periferici in questo momento si comportano passivamente lasciandosi spostare dal plasma e dai leucociti, i fasci connettivali vengono sfascicolati, e si ha così un grossolano accenno ad un reticolo, entro al quale si dispongono gli elementi leucocitari. — Passato questo periodo la passività dei connettivi scompare: Al-

cuni punti delle fibre connettivali assumono manifesta basofilia (pironinofilia) in toto. I nuclei si rendono evidenti per aumento della sostanza cromatica: da ovoidali si fanno rotondeggianti e qui e colà cominciano a specificarsi degli elementi con tutti i caratteri delle plasmacellule tipiche, in diretta derivazione dai connettivi, derivazione facile a controllarsi confrontando il metodo Unna-Pappenheim per il protoplasma basofilo con quello usato dal Bosellini per studiare la sostanza cromatica dei nuclei nei plasmomi. Con questo metodo si mettono in evidenza nella periferia del nodulo alcune cariocinesi nei connettivi stessi, per cui tre fatti speciali si notano in questo momento: 1.° La sfibrillazione e l'edema (fatto passivo): 2.° Moltiplicazione cariocinetica alla periferia: 3.° Trasformazione plasmacellulare dei connettivi i quali hanno assunto una speciale basofilia.

Nei maggiori infiltrati esiste un reticolo evidente, reticolo che, come tutti oggi ritengono, è direttamente formato dai collageni. Il processo in massima parte è dovuto quindi a compartecipazione attiva dei connettivi, solo in piccolissima parte all'aggiungersi per immigrazione di elementi leucocitari (polimorfi); mancano le cellule eosinofile, sono invece assai numerose, alla periferia dei piccoli noduli, le mastzellen a grossi granuli ed a lunghe diramazioni stellariformi, le quali, col loro numero, ricordano in alcuni punti i reperti istologici dell'orticaria. Profondamente le ghiandole sudorali sono ipertrofiche e presentano degenerazione idropica di molti elementi.

Tumori. — Reticolo connettivale assai manifesto (triacido) per lo più disposto verticalmente e con punti di concentrazione attorno ai vasi sanguigni. Fra le cellule di questi elementi alcuni gruppi si presentano specialmente alterati; il loro protoplasma è scarsissimo ed i nuclei ingranditi assai contengono scarsa cromatina, così da ricordare i nuclei vescicolosi degli endoteli vasali, ma non possono a questi essere assimilati per la mancanza di fibre elastiche che segnino il contorno. La loro forma è ovalare: Ricordano quegli accumuli di elementi linfoidi in moltiplicazione amitotica che recentemente il Nicolau descrisse in un caso di tumore leucemico della cute. Mancano però in questi quelle forme le quali segnerebbero i diversi momenti della moltiplicazione cel-

lulare. Perciò io li ritengo come semplici stadi di degenerazione idropica dei connettivi.

Visto a piccolo ingrandimento un tumore micosico permette di distinguere tre porzioni: Una periferica formata da elementi vari a grossi fasci con nuclei ricchi di cromatina e qualche leucocita polimorfo immigrato. I fasci sono fra di loro staccati da abbondante plasma il quale imbeve tutto il tessuto; questi fasci come ho già sopra ricordato e come scrissi nel mio precedente lavoro sono basofili. Segue uno strato nel quale si contengono elementi oblunghi, col tipo di fibroblasti ed altri stellariformi irregolari. Infine si notano cellule plasmatiche tipiche, grandi e piccole disposte a gruppi irregolari senza connessione coi vasi sanguigni. Questo complesso di elementi, che ritengo fondamentali del tessuto micosico valgono per se soli a dare a questo un rilevante polimorfismo. Accanto a questi si devono aggiungere (osservando a forte ingrandimento) delle cariocinesi, le quali hanno forma e grandezza diversa: in genere al centro di un grande nucleo si trova un monoaster di forma rotonda, altri invece presentano fino a sei astri, disposti irregolarmente alla periferia del largo nucleo. La disposizione, la forma, la grandezza, il raggruppamento di questi elementi mitotici è del tutto irregolare e ricorda elementi simili che si possono osservare specialmente nel sarcoma.

Accanto a questi elementi devo ricordare delle grandi cellule pallide per lo più oblunghe con endoplasma vescicoloso, entro al quale si trova il nucleo trasformato in uno o più blocchi di sostanza intensamente avida di colori basici; talora il numero di questi blocchi è perfino di 12 a 14 e stanno dapprima raccolti entro lo spazio nucleare, ma poi terminano col diffondersi nel protoplasma cellullare e finiscono collo scomparire. Questi io li ritengo come fatti di degenerazione nucleare (cromatoressi) e ciò tanto più perchè osservando anche i leucociti polinucleati neutrofili, i quali stanno in discreto numero nel tessuto, si possono seguire gli stessi o simili fatti degenerativi nucleari assieme a manifeste degenerazioni protoplasmatiche (Secchi-Fiocco).

Quanto alla cellula plasmatica la questione è delicata ed essenziale nello studio della micosi fungoide. Ho giá detto della basofilia dei connettivi, della cromatofilia dei nuclei i quali vanno

assumendo il tipo del nucleo plasmacellulare e dissi delle trasformazioni a plasmacellula dell'elemento connettivale. La disintegrazione del protoplasma basofilo (granulolisi) avviene rapidamente e queste cellule si trasformano in tipi i quali nulla hanno di comune morfologicamente colla plasmacellule tipiche: i granuli del nucleo si dispongono poi irregolarmente ed in alcuni casi si raggruppano al centro in un piccolo nucleo intensamente colorato, mentre in molti altri si distinguono completamente i granuli cromatici dei nuclei sparsi fra le cellule del tessuto assieme ai granuli basofili del protoplasma.

Un altro elemento rappresentato in molti tumori micosici e derivazione delle plasmacellule si è la cellula gigante ma di questa non posso trattare in questo caso, poichè cellule di questo tipo mancano completamente nei tumori.

Sia nei noduli iniziali che nel tumore sviluppato non è il semplice elemento fibroblastico nè la plasmacellula tipica ciò che costituisce la totalità del tumore; in molti punti anzi questi elementi sono assai scarsi. Dei blocchi di sostanza basofila che costituiscono la fibrilla connettivale trasformata, presentano nuclei in moltiplicazione amitotica e questi nuovi elementi assumono l'aspetto di cellule le quali non si possono paragonare alle grandi cellule plasmatiche (madri) ma solo alle cosidette plasmacellule figlie, alle plasmacellule atrofiche ed a quelle forme di elementi plasmatici che derivano dalla plasmolisi artificiale, ottenuta a mezzo di soluzione di Na Cl (v. Unna). Questo fatto avviene lontano dai vasi e, guardando nei focolaj iniziali, non si nota nel tessuto periferico alcuna imigrazione di elementi, la quale giustifichi l'idea della loro derivazione dîapedetica. Sono dei veri elementi nati e svoltisi in sito con una neoformazione un po' tumultuaria, la quale non arriva a dare perciò tutti i passaggi dal connettivo a plasmacellule tipiche e da questo ai piccoli elementi; vi arriva invece troppo rapidamente per modo che la loro evoluzione è incompleta. Se si può dare a questi elementi piccoli il nome di linfocitoidi, perchè a questi elementi sanguigni specialmente si assomigliano, però dai veri linfociti si staccano, oltre che per la origine locale anche per la dissomiglianza nei loro caratteri cellulari più fini. Questi elementi talora si riducono rapidissimamente ad un semplice nucleo per la distruzione dello scarso protoplasma e sono quelli

che da molti vengono considerati come linfociti derivanti dal sangue e per questo fatto si invoca la teoria diapedetica negata dall'Ehrlich ammessa dal Hirschfeld e Wolf, per lo meno nei casi di vera leucemia linfatica.

Queste le essenziali distinzioni del tessuto del tumore: l'epidermide al centro si mostra atrofica e solo nelle parti periferiche si notano delle lunghe ed irregolari digitazioni epiteliari (acantosi) e lo strato basale si trova disposto più o meno regolarmente a palizzata, così da ricordare lo strato basale normale; non mancano le cariocinesi. Notevolissimo è l'edema; la fibrillazione appare assai manifesta e termina allo strato basale: Fra gli elementi malpighiani, negli spazi interciliari si trovano dei leucociti polinucleati. In molti punti esistono vescicole epidermiche entro alle quali insieme a dei polinucleati si trovano alcuni elementi mononucleati i quali possono essere avvicinati ai linfociti, ma che non si può negare siano gli stessi elementi linfocitoidi giá osservati nel tumore.

I vasi sanguigni sono manifestamente degenerati, ispessiti nelle loro pareti, con elementi endoteliali assai grandi, i quali si insinuano entro al lume vasale: queste degenerazioni si spingono fino ai minimi capillari e spiegano l'abbondante afflusso di plasma, e l'emigrazione facile dei leucociti, i quali però sono sempre, in questo caso, del tipo polinucleato: mancano le emazie.

Assai complesso si presenta quindi il tumore micosico ma sempre caratterizzato da fatti neoformativi connetivali, da abbondante afflusso di plasma, discreto accumulo di leucociti polinucleati (i quali forse sono richiamati in sito dalla chemiotassi attiva dei parassiti che sempre esistono negli strati superficiali del tumore), e da manifesti fenomeni degenerativi. Il carattere della micosi fungoide istologicamente si è quello di una pluritipia cellulare in diretta derivazione dai connettivi, mentre nei tumori leucemici (per lo meno nei tumori leucemici a tipo linfoide, che sono quelli che formano la maggioranza di queste neoformazioni — il caso del Prof. Pellagati sarebbe il primo tipo di un tumore mieloide della cute), si nota una prevalente monotipia cellulare e, secondo quasi tutti gli autori, i connettivi non partecipano al processo in questo caso, anzi vengono spinti alla periferia dal nodo neoformato.

Gangli linfatici. — L'ipertrofia di questi organi è assai ri-

levante; la capsula si presenta ispessita ed in buona parte alla periferia costituita da connettivo fibroso: all'interno invece i nuclei sono assai manifesti, l'elemento è più basofilo, ed accanto ad alcuni tipi di cellule fibroblastiche si osserva un discreto numero di cellule plasmatiche. In corrispondenza colle vie afferenti questi elementi plasmatici sono più evidenti e mostrano pure la plasmolisi e si accompagnano a grossi polinucleati a nucleo e protoplasma evidentemente alterato; anche i linfotici sono difficilmente colorabili; il trabeccolato connettivale parenchimale è evidente e lungo questo esistono plasmacellule tipiche, assieme ad elementi a tipo fibroblastico con nucleo appariscente, discreta basofilia; abbondano le cariocinesi. La sostanza follicolare è manifesta assai nei preparati colorati col metodo Pappenheim perchè mentre il resto dell'organo presenta una discreta avidità per la pironia o solo relativa, in questi punti si ha invece una marcata colorazione in verde e si osservano nuclei di forma diversa, sempre però piccoli e fra questi granuli di cromatina sparsi irregolarmente; alcuni di questi nuclei contengono dei nucleoli tinti in rosso. Questo speciale aspetto, benchè meno marcato, lo si ha anche usando metodi diversi da quello sopra indicato. Il fatto può essere ritenuto in relazione con un accrescimento esagerato e susseguente mortificazione, quanto a fenomeni cadaverici sopra un tessuto assai delicato quale è l'organo linfatico; io ilo credo però legato al fatto dell'aflusso dello stesso plasma il quale nella cute dà luogo a tanti fenomeni degenerativi. La sostanza midollare non presenta speciali alterazioni; si notano alcune cariocinesi e col bleu policromo risultano elementi i quali corrispondo al tipo delle pseudo plasmacellule di Hodara. Attorno esistono numerosissimi i tipici linfociti; non ho trovate cellule le quali ricordino i mielociti. Mancano i parassiti.

Fegato. — Quest'organo presenta le tipiche alterazioni grasse del parenchima. La capsula glissoniana in molti punti è ispessita e presenta piccoli cumuli di leucociti polinucleati neutrofili e qualche plasmacellula, Il connettivo interlobulare e quello interacinoso sono ispessiti; abbondano in questo le cellule allungate con nucleo ricco di cromatina e protoplasma basofilo; alcuni elementi sono in cariocinesi, non mancano le cellule plasmatiche, abbondano le fibre elastiche (fenomeni precirrotici ?). Dove le alterazioni sono

più evidenti si è attorno alle venule portali, ove stanno dei piccoli focolai cellulari, costituiti da fibrocellule, da leucociti polinucleari neutrofili, da discreto numero di cellule plasmatiche e da elementi linfocitoidi. Entro a questi focolai abbondano pure granuli di sostanza basofila, il tutto disposto entro ad un reticolo connettivale che ne forma la impalcatura. Vasi ispessiti con endotelio degenerato.

Placche del Pejer. — Non presentano speciali alterazioni, all' infuori di una iperplasia leggerissima dei follicoli linfatici.

Milza. — La capsula è sclerosata, il trabecolato connettivale ispessito. Attorno ai vasi si trovano leucociti polinucleati, linfociti ed a ridosso della parete dei grandi mononucleati. Le lesioni più importanti si trovano nei follicoli linfatici i quali sono iperplastici, contengono un reticolo connettivale assai più sviluppato che di norma: le così dette cellule madri o germinali presentano protoplasma basofilo; il nucleo è scarsamente cromatinico. Accanto a questi elementi sta un mosaico di cellule a nucleo a grossi granuli intensamente colorati in verde, disposti alla periferia, endoplasma pallido, esoplasma intensamente come ciliegia, forma poliedrica irregolare: tali cellule corrispondono alle plasmatiche di Unna. La colorazione col metodo indicato dal Pellagati mette in evidenza qualche poliedocita e dei linfociti. Fatti consimili di basofilia dei connettivi, di formazione di cellule plasmatiche, si osservano pure in molti punti lungo i setti della capsula. Nulla di speciale nella polpa; vasi ispessiti con degenerazioni endoteliali.

Rene — Nulla di speciale all' infuori di degenerazione grassa ed ispessimento delle pareti e degli endoteli vasali.

Ghiandole sopra renali — In questi organi le alterazioni sono tutte vasali e perivasali. Tonache ispessite, endotelio rigonfio e proliferato: in molti punti esistono delle emorragie recenti.

Midollo osseo. — Le modificazioni da me riscontrate si possono classificare come una degenerazione mucinica dell' organo: vi si osserva un grande reticolo dato da cellule a tipo mucoso, stellate, con lunghe ramificazioni; scarse e piccole cellule grasse oblunghe. Lo stroma si compone di cellule con grande nucleo ovalare pallido scarso di cromatina: entro al reticolo stanno scarsi mielociti: scarse pure le cellule oxifile e tutti gli altri componenti normali del midollo funzionante.

Descritte così sommariamente le alterazioni proprie di questo caso di *micosi fungoide*, noto subito come queste corrispondano in gran parte a quelle osservate negli altri casi da me descritti, per ciò che si riferisce alle alterazioni cutanee, anzi più specialmente trovo di paragonarle a quelle osservate dal prof. Breda nel caso della Bertiato e da me in quelli del Pellegatti del Trevisan e Tamburlin: si staccano invece dal tipo dell' Ortelli nel quale i fenomeni di essudazione erano assai più manifesti e l' edema costituiva uno dei fatti più salienti, assieme ad una diapedesi abbondante di leucociti polinucleati.

Nessuno ignora quale importanza oggi si ascriva all'esame del sangue in questa malattia e ciò tanto dal punto eziologico (poichè molti in questa forma vedono un fatto di linfadenia cutanea altri di pseudoleucemia od infine di vera leucemia cutanea, una sarcomatosi ed altri infine uno speciale tipo di granuloma) vi è inoltre da considerare l'oscurità che avvolge ancora questa forma morbosa e le incertezze che si incontrano nella diagnosi dei primi fenomeni cutanei premicosici i quali difficilmente si lasciano specificare clinicamente.

Per queste ragioni quindi, nella speranza da una parte di trovar conferma ad un concetto eziologico, dall' altra di trovare in queste ricerche un punto di appoggio alla diagnosi, l' esame del sangue si è imposto e si impone in tutti i casi di *micosi fungoide*. Riporto in tabelle i risultati ottenuti in questo caso, e vi aggiungo il confronto fra queste e gli altri esami da me praticati nei casi precedentemente studiati, per trarne qualche conclusione generale.

TABELLA I.ª

	% di Emoglobina	Num. degli Eritrociti	Num. dei Leucociti	Rapporto Emo-leucocitario	Percentuale delle diverse varietà di Leucociti				
					Polin.	Grandi mono.	Forme di pas.	Linfociti	Eosinofile
1°	80	4.480.000	12.000	1:373	76	4	2	14	4
2°	75	4.090.000	24.000	1:170	69	4	3	18	6
3°	75	4.025.000	32..000	1:125	60	4	2	28	6
4°	75	4.000.000	32.500	1:123	54	8	6	28	4

TABELLA II.ª

	% di Emoglobina	Num. degli Eritrociti	Num. dei Leucocit	Rapporto Emo-leucocitario	Percent. delle div. varietà di Leucociti				Plasmacellule	Mastzellen
					Polin.	Grandi mono.	Lin-fociti	Eosi nofile		
Pellegata:										
1°	60	3.700.000	8.000	1:462	66	4	26	3	—	—
2°	65	3.800.000	9.100	1:417	62	6	28	2	—	—
3°	78	4.200.000	9.500	1:442	54	10	32	2	1(?)	—
4°	78	4.530.000	9 700	1:464	50	13	30	3	2(?)	—
5°	65	3.850.000	12.000	1:320	47	8	38	2	2(?)	1
6°	50	3.100.000	15.000	1:206	49	8	36	3	2(?)	1
Trevisan:										
1°	85	4.600.000	12.400	1:370	44	5	38	12	—	1
2°	85	4.600.000	12.500	1:368	40	5	40	12	—	1
3°	80	4.500.000	14.000	1:321	40	5	40	14	—	1
4°	80	4.300.000	24.000	1:176	40	4	42	14	—	—
5°	80	4.200.000	25.200	1:166	38	6	44	12	—	—
6°	78	4.100.000	28.300	1:141	36	6	44	14	—	—
7°	70	4.000.000	38.200	1:110	37	6	46	10	—	1
Tamburlin:										
1°	82	4.250.000	10.000	1:425	60	4	29	2	—	—
2°	80	4.100.000	12.000	1:341	54	4	37	4	—	1
3°	80	4.100.000	12.000	1:341	55	4	38	4	—	—
4°	78	4.200.000	14.000	1:297	50	5	40	5	—	—
5°	78	4.200.000	14.200	1:295	50	5	39	6	—	—
6°	78	4.100.090	14.300	1:285	48	5	40	6	—	—
Ortelli:										
1°	80	4.600.000	8.600	1:534	65	4	25	4	—	1
2°	80	4.100.000	8.800	1:450	56	4	31	8	—	—
3°	60	3.900.000	9.700	1:402	58	3	28	10	—	—
4°	60	3.600.000	12.000	1:300	62	3	24	8	—	1
5°	70	3.300.000	18.700	1:176	54	4	30	11	—	—
7°	80	3.100.100	15.000	1:189	58	4	25	12	—	—
7°	70	3.500.000	21.000	1:165	50	5	32	12	—	—
8°	70	3.500.000	21.200	1:165	46	5	34	14	—	—

Consideriamo i risultati di queste ricerche ematiche: nel primo caso il rapporto B: R varia fra 1 : 462 a 1 : 206; nel secondo 1 : 370 a 1 : 110: nel terzo 1 : 425 a 1 : 285; nel quarto 1 : 534 a 1 : 165; nel quinto 1 : 373; a 1 : 123; da ciò devo concludere che il rapporto emo leuccitario che normalmente oscilla fra 1 : 600 a 1 : 700 è alterato. Questo è alterato nel senso di una vera leucemia?

Riferendomi agli studi generali di Ehrlich ed a quelli di Pinkus e Lazarus nonchè alle ricerche di Levaditi di Bezançon e Labbè per ciò che si riferisce ai concetti fondamentali di questi studi ematologici ed alle ricerche di Leredde di Pinkus di Neckan di Jadassohn e Nicolau per ciò che riguarda la cute, trovo da osservare che il rapporto normale B:R è alterato, ma non nel senso di una vera leucemia linfatica, per la quale il Pinkus assegna B: R = 1 : 100 ovvero 1 : 200 (linfocitosi assoluta) ma piuttosto secondo il rapporto B: R. = 1 : 300 è più, cioè a quanto si osserva nella pseudo leucemia (leucocitosi relativa).

Questi risultati si staccano completamente da quanto ebbe ad osservare recentemente il prof. Pellagatti in un caso di *micosi fungoide* nel quale in un primo periodo il rapporto B : R era 1 : 196 a 1 : 175 e nel secondo 1 : 9 circa. Non vi è dubbio che in questo caso speciale si trattava di una vera leucemia associata a micosi o di una *micosi fungoide* a tipo leucemico. I risultati delle ricerche del prof. Pellagatti diedero i seguenti valori: I. R = 4.500.000 a 4.000,000; B = 23000. II. R. = 1.900 000; B. = 82000. III. R = 1.140,000 B = 122.500.

		I	II	III
Linfociti	%	8	4	3
Grandi mononucleati . . .	»	5	6	6.3
Forme di passaggio . . .	»	7	9	11
Eosinofile polinucleate . . .	»	1	3	6.5
Neutrofile polinucleate . . .	»	77	77	73.6

In questo caso i linfociti si mantennero nei rapporti normali, sono invece aumentati i polinucleati neutrofili, i grandi mononucleati e le forme di passaggio; scarse in primo tempo erano le eosinofile, il che è piuttosto strano, trattandosi di un caso in cui tanto nel tumore cutaneo che negli organi emopoietici erano evidenti le alterazioni proprie della leucemia mieloide. A questo riguardo con-

viene osservare che, date le condizioni speciali dell' apparecchio mielogeno (Banti) le leucemie di tal natura sono sempre caratterizzate da una evidente alterazione sanguigna, poichè il materiale deve di necessità scaricarsi in circolo, stante l' impossibilità di espansione della teca ossea e le speciali condizioni anatomiche dei vasi sanguigni midollari; nella leucemia linfatica invece gli elementi possono accumularsi negli organi linfoidi e non apparire che tardivamente o non affatto in circolo.

Nel mio lavoro precedente dopo aver considerate le alterazioni sanguigne, non mi decidevo ad ammettere una vera leucemia, poichè consideravo che in *molti casi di tumori* (sarcomi, epiteliomi ecc.) non solo il *rapporto B: R* si trova spostato in modo manifesto, ma corrispondentemente anche *l' equilibrio leucocitario* ed in alcuni casi forse assai più che nella micosi fungoide, poichè, come nei casi di tumori maligni, in questa dermatosi si osserva l' aumentarsi della leucocitemia coll' aggravarsi della forma. Trovavo inoltre da considerare che in questa forma morbosa esiste come sintoma quasi essenziale *la adenia*: tutte le ghiandole sono più o meno ingrossate ed il loro aumento è pure proporzionato, in molti casi, alla gravità della forma. Ritenevo quindi come non improbabile che la linfocitosi osservata, fosse in relazione alla esagerata ed anomala funzione delle ghiandole linfatiche. In generale però è stato notato che nei casi di epitelioma l' iperleucocitosi osservata da Hajem, Strauss e Rohnstein e da Donati e caratterizzata da una polinucleosi e solo di rado da monocleosi. Così pure si ha iperleucocitosi e polinucleosi nel sarcoma: nelle malattie cutanee le alterazioni sanguigne sono (meno rare eccezioni-leucemidi) caratterizzate da polinucleosi ed eosinofilia.

Non è il valore assoluto dei leucociti rispetto ai globuli rossi del sangue il dato che può offrire una base sicura per giudicare intorno all' esistenza o meno di una leucemia, ma bensì sono le alterazioni qualitative del rapporto leucocitario, poichè la semplice polinucleosi non costituisce per se che una leucocitosi e non leucemia. A ragione Leredde trattando delle Ematodermiti nella Pratique Dermatologique dice che pur troppo fino ad oggi i reperti sanguigni della micosi fungoide non furono sufficientemente accurati e che quindi mancano le basi per poter giudicare seriamente quale sia il valore emoleucocitario e quale l' equilibrio leucocitario

in questa dermatosi. I valori assoluti da me ricavati furono i seguenti:

	I	II	III	IV	V
Polinucleati .	66-49	44-36	60-48	65-46	76-54
Grandi mononucleati	4-13	5-6	4-5	3-5	4-8
Forme di pàssaggio	—	—	—	—	1-6
Linfociti	26-38	36-46	29-40	24-35	14-28
Eosinofile	2-3	12-14	2-6	4-14	4-6

Allgejer, Weil, Bensaud, Leredde, Menahem, Hodara, pensano che la linfocitosi sia il carattere sanguigno della micosi fungoide: il Leredde scrive che il rapporto del linfociti e dei mononucleati (elementi linfoidi) rispetto agli altri elementi leucocitari può elevarsi da 40 (cifra normale) a 50, 60 0[0. Si deve pure notare che l'equilibrio leucocitario non è perfettamente stabilito e varia a seconda dei diversi ricercatori e così pure che la proporzione dei linfociti subisce normalmente delle oscillazioni di 4.7 0[0.

In tesi generale Bezançon e Labbè concludono: « on peut » estimer qu'il existe un etàt pathologique toutes les fois qu'il y » a en circulation chez l'adulte plus de 70 0[0 ou moins de 60 0[0 » des leucocites polinucleaires; plus de 40 0[0 ou moin de 30 0[0 » des leucocites monucleaires; pas des eosinofiles ou plus de 3-4 ».

I rapporti emoleucocitari ed il percentuale fra le diverse varietà di leucociti nella micosi fungoide, nei casi da me studiati, non parlano per una leucemia perfettamente stabilita, ma solo per una mononucleosi. Un confronto si può stabilire fra questa forma morbosa e quegli stati speciali, assai complessi, che sono le pseudo leucemie. Queste, senza formare una entità morbosa a sè, pure rappresentano uno speciale sindroma anatomo clinico, senza dubbio di varia eziologia, ma nel quale le localizzazioni delle speciali loro lesioni sopra gli organi ematopoietici, producono dei disturbi funzionali di questi organi, disturbi i quali si traducono clinicamente con sintomi speciali, in primo luogo dei quali si trova l'anemia e la modificazione della formula leucocitaria: si è la localizzazione anatomica delle lesioni che forma l'individualità del sindroma (Besançon e Labbè).

Accanto a dei casi in cui la micosi fungoide si svolse senza alterazioni ematiche (V. nota terminale), si trovano altri nei quali le alterazioni esistono nel senso di una mononucleosi, mentre in

altri si notò esclusivamente eosinofilia discreta, e finalmente esistono casi non dubbi nei quali le alterazioni sanguigne parlano chiaramente per uno stato leucemico (e ciò senza includere nel capitolo della micosi fungoide il tipo descritto dal Kaposi come linfodermia perniciosa, la quale secondo i francesi sarebbe una varietà della stessa micosi fungoide). Questi dati contradditori sanguigni possono tutti rientrare perfettamente nel quadro della pseudo leucemia, la quale costituisce un fenomeno di alterata funzione degli organi linfo poietici e la sola differenza essenziale clinica fra questa e la leucemia sta nel fatto che il prodotto della neoformazione linfatica si versi o meno nel circolo sanguigno.

Dopo di ciò mi è permesso accogliere l' idea del Prof. Pellegatti di includere la micosi fungoide fra le leucemidi? — Certamente nel caso studiato da quell' A. questa conclusione era possibile: il fatto cutaneo e quello ematico, assieme alle alterazioni della milza e del midollo osseo parlavano per una vera leucemia; e questo termine di leucemide potrebbe forse essere accolto anche per i casi di Leredde e Weil ed in quello di Allgeyer e Philippson, nel senso di una forma pseudo leucemica linfatica: ma non così si può dire dei casi (è sono molti) in cui le alterazioni sanguigne non esistevano e non esistevano neanche alterazioni caratteristiche della leucemia e della pseudo lucemia negli organi linfopoietici.

Per ora credo prudente di non concludere davanti ad un numero così esiguo di fatti, tantopiù che se è vero che le alterazioni cutanee premicosiche sono in gran parte simili a quelle date nella cute dalla leucemia e pseudo lucemia, pure non mancano casi di malattie generali (tubercolosi) nei quali si osservano alterazioni cutanee assai simili a quelle premicosiche; i fenomeni premicosici non parlano che per una forma di emo-dermite (tossidermite).

Già nel mio precedente lavoro ho notato come sotto l' influenza probabilmente del plasma alterato, speciale, i connettivi, per punti, assumono una speciale basofilia (pironinofilia). Questi nuclei di sostanza basofila indicano, secondo il mio modo di vedere, il primo stadio della formazione del nodulo micosico, mentre altre alterazioni cutanee che coesistono non sono specifiche della malattia, in quanto che mon sono che dei fatti infiammatori,

ai quali si accompagna una discreta diapedesi negli strati superficiali del derma, dell' edema, con lesioni epidermiche le quali assomigliano a quelle proprie dell' eczema papuloso. Questa basofilia del connettivo non può ritenersi come un fatto di secondaria importanza, quando si abbia presente quanto hanno dimostrato le ricerche del Bosellini intorno alla genesi delle cellule plasmatiche delle pseudo plasmacellule, dei linfociti e delle cellule linfocitoidi. Tale basofilia è il primo segno ad una trasformazione dei connettivi e specialmente alla formazione di cellule plasmatiche madri e per plasmolisi da queste si arriva alla formazione di elementi linfocitoidi.

« Linfociti dell' uno e dell' altro tipo (scrive il Bosellini) ve-
» donsi anche nel tessuto granulomatoso, senza che debbansi rite-
» nere di origine diapedetica: sarebbe da risolvere sempre la que-
» stione della loro capacità a migrare: nè è a ritenersi che pro-
» vengano da cellule mononucleari basofile migrate d' origine
» linfoide, poi ridotte di volume in sito per plasmolisi. Essi possono
» aversi direttamente dalla plasmacellula del connettivo per ridu-
» zione del corpo protoplasmatico, la quale avviene per frammen-
» tazione sì che rimane il nucleo quasi isolato ».

Questa speciale trasformazione che si compie in focolai sparsi più o meno abbondantemente ma non mai in continuità di tessuto per qual ragione non colpisce uniformemente tutta la cute? Delle due cose una: o l' agente della micosi fungoide viene dall'esterno ed agisce per focolai nei punti ove penetra più facilmente (e contro ciò stanno la non provata contagiosità della forma e la non riscontrata presenza di parassiti specifici della malattia); o l' azione eccitante alla micosi viene dall' interno a mezzo del sangue circolante (fatto dimostrato dalle alterazioni vasali cutanee e da quelle degli organi interni, dalle alterazioni ghiandolari, dalla presenza di citotossine nel plasma ecc.) ed allora conviene pensare che solo alcuni punti della pelle possono subire lo stimolo di queste sostanze irritanti ed iniziare la formazione del focolaio micosico. Davanti agli studi del Bosellini ed a quanto io stesso ho potuto controllare, studiando la cute, le ghiandole linfatiche e la milza dei conigli innestati con un bacillo ricavato dal tessuto dei boubatici, io sono indotto a pensare che alcuni punti particolari del derma possedano una speciale funzione (e ciò nei micosici e forse anche

nella Pitiriasis rubra di Hebra, nelle leucemidi ecc.), funzione che si esplica colla basofilia, formazione di plasmacellule o di pseudo plasmacellule (piccole-atrofiche plasmacellule) e di elementi linfocitoidi e rapida, talora rapidissima plasmolisi, la quale può spingersi così oltre in molti casi (specie nella parte centrale dei tumori) da ridurre la cellula al solo nucleo il quale poi a sua volta degenera e si distrugge. Questi focolai fanno pensare alla comune origine degli organi linfatici e dei connetivi della cute e richiamano alla teoria del Ribbert e del Foà i quali pensano all' esistenza nel connettivo di veri nuclei linfatici. Io non credo che questi esistano già specificati, ma ritengo probabile l'esistenza nei connettivi cutanei di elementi i quali sotto l'influenza di speciali stimoli possono assumere una funzione paragonabile a quella degli organi linfatici. Con ciò non si negherebbe la verità di quanto osservò il Dott. Unna, della esistenza cioè di plasmacellule nella micosi fungoide, della loro rapida degenerazione protoplasmatica, soltanto che a questi fatti si darebbe un' interpretazione diversa di quella del granuloma ammessa dal sopraindicato autore. Io conforto questa ipotesi anche con alcuni fatti istologicamente da me osservati in ghiandole in un caso di morbo di Hodgking; questa ipotesi non sarebbe contraddetta nè dagli studi di Unna, di Himmel, Hodara, Bosellini intorno alle cellule plasmatiche nei granulomini e darebbe spiegazione dei fatti osservati da Ribbert, da Pinkus e Ranvier intorno all' esistenza di focolai linfatici nella cute, solo però nel senso di una trasformazione di focolai connetivali in focolai linfocitoidi e non già in quello di una neoformazione la quale parta da preesistenti focolai linfatici.

Se ulteriori ricerche stabiliranno l' esistenza di questi tipi leucemici e pseudo leucemici della micosi fungoide allora si potrà veder stabilita una serie di malattie a tipo linfatico col seguente schema:

I — Linfodermia perniciosa a tipo Kaposi.
II — Micosi fungoide a tipo di leucemia midollare.
III — » » a tipo di leucemia linfatica
IV — » » a tipo di pseudo leucemia
V — Eritrodermie premicosiche con rilevanti alterazioni a tipo leucemico del sangue

VI — Leucemidi. (1)

Io non intendo di piantare nuove teorie, solo mi piace osservare che lo studio accurato ematico e quello istologico dei tumori cutanei e degli organi emopoietici potrà guidare ad una più razionale classificazione di questa così importante e complessa dermatosi.

(1) Secondo il concetto di Audry, col termine di Leucemidi sarebbe da comprendersi quel complesso di fenomeni transitori e permanenti, che si osservano nella cute in diretta relazione colla Leucemia e pseudo-leucemia.

BIBLIOGRAFIA

1891. *Brocq et Matton* — Cas de Mycosis fongoides. — Annales. d. Derm. et Syph 1881, p. 583.

R — 4.991.000 — B — 9.980 B:R = 1.410.

Non esiste leucocitosi.

1892. *M. Tempou.* — Un cas de M. f. — Ann. d. Derm. et Syph. 1892 p. 31.

Non esiste leucocitemia.

Besnier et Deux. — Observations nouvelles pour servir à l'istoire clinique de la M. f. ecc. — Ann. d. D. et S. 1892 p. 241.

R 4. 301.000.

Non leucocitosi.

Hallopeau et Jeanselme — Un cas de M. f. ecc. — Ann. d. D. et S. 1892 p. 1262.

B:R — 1:310 ad 1:205.

Besnier el Hallopeau. — Sur les érythrodermie du M. f. — Ann. d. D. et S. 1892 p. 98.

II caso. Leucocitosi ed ipoglobulia, non leucemia.

III caso. *Non* leucemia.

IV caso. *Non* leucemia.

1893. *Hallopeau et Jeanselme.* — Deuxième note sur un cas de M. f. avec localisations palatines et induration scléreuse de la langue. — Ann. d. D. et S. 1993, p. 277.

B : R = 1:250.

Quinquaud et Leredde. — Note sur deux cas de M. f. — Ann. d. D. et S. 1893 p. 1286

I. caso. R 5.250.00 — B 11.800 B:R = 1:444.

II. caso. R 5.375.000 — B 14.000 B:R = 1:390.

1895. *Hallopeau et Salmon.* — Sur trois cas de M. f. - Ann. d. D. et S. 1895 p. 331.

III. caso. B = 22.000 per mm³.

Leuconcitosi certa, ma scarsa.

Leredde — Présentation d' une malade atteinte de M. f. Étude clinique et histologiqne. — Ann. d. D. et S. 1895, p. 551.

Abbondante leucocitosi.

Philippson. — Di un caso di M. f. tipica con localizzazioni interne.

Giorno ital. d. malat. ven. e pelle. — Dic. 1895.

R = 4.185 000 B 23.560. B : R. = 1:176

Aumento dovuto specialmente ad eosinofilia.

1896. *Danlos.* — Erythrodermie exfolliante de nature probablement mycosique (?). — Ann. d D. et S. 1896, p. 1326.

R = 3.350000 B 112.500. — B : R = 1:297.

Polinucleati	31 0[0	Leucemia.
Mononucleati e Linfociti .	32 0[0	
Eosinofile	37 0[0	

Danlos. — Dermatite chronique exfoliante benigne ou érythème prémycosique (?) — Ann. d. D. et S. 1896, p. 47.

R = 5.200.000 B 17.125 — B : R = 1:360.

Polinucleati.	27 0[0	Leucemia.
Mononucleati e linfociti . . .	50 0[0	
Eosinofile. . , ...	23 0[0	

Hallopeau et Bureau. — Sur un cos de M. f. avec poussées bulleuses. — Ann. d. D. et S. 1896, p. 547.

Esame estemporaneo del sangne non mostra alterato rapporto B : R. (!)

Hallopeau et Bureau. — Sur un cas de M. f. avec localisations polymorphes et vegétations axillaires et inguinales. — Ann. d. D. et S. 1896, p. 1082.

L' esame del sangue *non* dimostra alcuno stato patologico.

1897. *Hallopeau.* — Sur quatre cas (deux anciens et deux nouveaux) de M. f. — Ann. d. D. es. S. 1897, p. 1115.

I. caso : Sangue R ? B 16.800.

Eosinofile rare.

IV caso : Sangue R = 6.300.000 B = 39.000

B : R = 1:160.

Eosinofile rare.

Besnier et Hallopeau. — Sur un cas de M. f. d' émblée avec lésions aigues multiformes. — Ann. d. D. et S. 1897, p. 743.

Sangue R ? , B : 6.600.

Polinucleati	56 0[0
Mononucleati-Linfociti	33
Eosinofile	11.

Hollopeau et Weil. — Sur un cas d' érythrodermie prémycosique avec lésions bucales et phariugées. — Ann. d. D. et S. 1897, p. 651.

Sangue R = 4.680.000 B = 12.000.

1898. *Leredde et Weil.* — Etude histologique de trois cas de M. f. terminés par la mort. Rapport du M. f. de la Lymphedémé et de la Leucemie. Archives d. méd. expérimentale.

Janvier 1898, p. 124.

I caso: Sangue R 5.200.000-3.350.000 B 17.125-112.500 B : R = 1:303-129

Polinucleati.	0[0	27 — 31
Mononucleari-Linfociti. .		50 — 32
Eosinofile		23 — 37

II caso: Sangue normale.

III caso; Sangue R? — B 19.000.

Polinucleati	66 0[0
Mononucleati-Linfociti	32
Eosinofile	1-2.

Du Castel et Leredde. — Anomalies du période prémycosique — Ann. d. D. et S. 1898. p. 253.

R? B = 5.500.

Vi ha certo grado di *linfocitosi.*

1899. *Augagneur.* — A propos d' un cas de M. f. anormal (?) — Ann. d. D. et S. 1899, p. 445.

Sangue. Non esiste leucocitosi.

1900. *J. Galloway and. H. Macleod.* — Mycosis fungoides. — The British Journal of Dermatology. May 1900.

Sangue. R = 4.900.000 — B 8.000.

R : B = 1:612.

Polinucleati	0[0 69	normale.
Linfociti	25	
Grandi mononucleati	5	
Eosinofile	1-2.	

Hallopeau et Boché. — Sur un M. f. localisé en une enorme tumeur faciale et une eruptione eczematoide de l' une des mains. — Ann. d. D. et S. 1900, p. 110.

Polinucleari.	65 0[0
Polinucleari eosinofile	10
Mononucleari eosinofile. . .	0
Linfociti	25

Gastoud et Sabourand. — Mycosis fungoides. — Ann. d. D. et S 1900 p. 534.

Sangue, R = 3.940.000 B = 24.880.

B:R = 1:158.

Polinucleari.	46 0[0	Leggera linfocitosi
Linfociti	17	
Mononucleari	26	
Eosinofile	11.	

1901. *Gaucher et Lecapin.* — M. f. à forme cyanotique. — Ann. D. et S. 1901, p. 555.

Allgeyer. — Micosi fungoide e leucocitosi linfatica. — Archivio d. scienze Mediche 1901 n. 11.

Sangue. R = 4.500.000 B = 29.5000-40.000.

Polinucleati neutr.	48 0[0
mononucleati	42 — 65 — 33
Eosinofile	10.

1902. *Gastou.* — M. f.; érythéme permanent et néoplasies rémitentes. — Ann d. D. et S 1902, p. 599.

Polinucleosi e leucocitosi abbondante.

Danlos — M. f. à évolution rapide. — Ann d. D. et S. 1902.

R = 4.12.000 B 35.000.

B:R = 1:117.

Polinucleari	75 0[0	Polinucleosi eosinofilia.
Polinucl. eosinof. . . .	13.5	
Mononucleati	15	
Mustzellen	0.5.	

Chirivino. — Contributo clinico ed anatomo istologico allo studio di alcune forme neoplastiche della cute di natura dubbia. — Giorn. internaz. delle scienze mediche 1902.

B:R = 1.388. Leggera leucocitosi.

1903. *Jadassohn* — Mycosis fungoide — Correspondenz. Blatt f. Schweizer Aertze. 1903, p. 20.

Sangue ed organi interni normali.

Hallopeau et Lebret. — Sur un cas trés probable d'érythrodesmie mycosique. — Ann. d. D. et S. 1903, p. 500.

B = 12.000.

Polinucleati neutrofili	75 0[0
Polinucleati eosinofili	10
Mononucleati	14.

S. Sereni. — Micosi fungoide Ricerche microscopiche e batteriologiche. — Labor. d. Istol. e Fisiol. generale della R. Università di Roma 1893.

R. — 4.400.000 B. 32.000.

B:R — 1:134.

XII. 1900. R — 3.296.000. B — 27.200.

B:R = 1:121.

Polinucleari neutrofili	76 0[0
Linfociti	8
Grandi mononucleati	10
Eosinofile	6.

V. 1901. — R = 4.400.000 B = 32.000.

B:R = 1:134.

Polinucleati neutrofili	68 0[0
Piccoli mononucleati	10
Grandi mononucleati	13
Cosinofile	9.

Meyerhardt. — Mycosi fungoides. — Berliner dermat. Gessellschaft. 1903.

Sangue: scarsa Leucocitosi.

Aumento eosinofile.

1904. *Menahem Hodara.* — Innerliche Darreichung. von Ichthyol in drei Fällen von M. f., und hämatologische Untersuchung zweier dieser Fälle um die Zeit ihres Beginnes. — Monatsh. f. prakt. Dermat. 1904, 15 May.

II. caso B : R = 1:250.

Polinucleati	60 0/0	—	75 0/0
Grandi mononucleati	25	—	7
Medi mononucleati	7	—	6
Piccoli mononucleati	2	—	—
Linfociti	5	—	3
Eosinofile	1-2	—	7.

Aumento dato specie dai mononucleati.

III. caso B : R = 1.100.

Polinucleati	48 0/0
Grandi mononucleati	35
Medi e piccoli mononucleati	10
Eosinofile	6.

Krasnoglasow. — Sedute Società Dermotologica di Mosca — 10 novembre 1904.

R 5.000 000 B 10.000.

B : R = 1;500.

Pellagati. — Mycosis fungoides und Leukämie. — Monstsh. f. prakt. Dermat. 1904. Bd. 39, n. 7-8.

In questo lavoro oltre i dati ematici sopra ricordati si trova menzione:

I. Caso Dott. Bertarelli e Pasini nel quale esistevano.

B: + 100.000.

II. Caso della clinica di Parma.

B : R = 1:7 con tendenza ad aumento progressivo dei B.

Nicolau (Bucarest). — Contribution à l'étude clinique et histologique des manifestations cutanées de la Leucemie et de la Pseudo-leucemie. — (Trav. d. l' Univ. d. Berne. Prof. Jadassohn) — Ann. d. D. et S. 1904. p. 753.

Per la letteratura generale V. mio precedente lavoro:

Fiocco. — Ricerche cliniche; anatomo-patologiche e sperimentali intorno alla micosi fungoide. — *Padova 1902.*